

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 75 25069**

(54)

**Composition anti-cellulite.**

(51)

Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>) : **A 61 K 31/155; C 07 C 129/16.**

(22)

Date de dépôt ..... **12 août 1975, à 15 h 14 mn.**

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... **B.O.P.I. — «Listes» n. 10 du 11-3-1977.**

(71)

Déposant : **DABIS Georges, résidant en France.**

(72)

Invention de :

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : **Cabinet Ores, 1, rue Moncey, 75009 Paris.**

La présente invention concerne en tant que produit industriel nouveau une composition pour le traitement de la cellulite par voie transcutanée au moyen d'un ou plusieurs biguanides.

5 On sait que certains biguanides ont déjà été utilisés en thérapeutique par voie endogène (par exemple par voie orale ou par voie injectable) essentiellement comme agents hypoglycémifiants et/ou anti-inflammatoires. On sait également que certains biguanides ont été préconisés par voie locale, comme agents  
10 antiseptiques éventuellement en association avec d'autres ingrédients actifs, voir à cet effet les brevets français (BSM) N° 1724M, 2100M et 3476M. On propose à présent un nouveau mode d'administration : la voie transcutanée. Ce mode d'administration se distingue du mode d'administration par voie locale en  
15 ce sens que le principe actif pénètre dans la peau selon le premier et reste sur la peau selon le second.

La solution préconisée selon l'invention pour le traitement de la cellulite par voie transcutanée au moyen d'un ou plusieurs biguanides a pour origine deux constatations :  
20 1°) la relation qui existe entre le métabolisme lipidique et le métabolisme glucidique, et 2°) le fait que les biguanides permettent par voie endogène la pénétration du glucose dans la cellule. On sait en effet que le glucose ne peut être métabolisé qu'après sa pénétration dans la cellule.

25 On sait d'autre part que les biguanides par voie endogène ont une action non seulement sur la glucorégulation, mais aussi sur le métabolisme lipidique en général et sur le tissu adipeux en particulier. Selon certains auteurs, les biguanides, par voie endogène, agiraient en réduisant la  
30 synthèse des triglycérides, en diminuant celle du cholestérol et en augmentant la glycolyse.

L'idée directrice, qui a permis de réaliser l'invention, est d'avoir envisagé d'utiliser, par voie transcutanée, les biguanides pour le traitement de la cellulite. En d'autres  
35 termes, on a envisagé un nouveau mode d'administration, la voie transcutanée, pour agir au niveau des cellules atteintes

avec certains biguanides.

La composition selon l'invention pour le traitement de la cellulite est caractérisée en ce qu'elle renferme au moins un biguanide choisi parmi l'ensemble constitué par les chlorhydrates et pamoates de metformine, phenformine, chlorguanide et butformine, en association avec un excipient dermatologique et en ce qu'elle est administrée par voie transcutanée.

Les chlorhydrates et pamoates des biguanides mentionnés ci-dessus ont été retenus en tenant compte du double critère de la pénétration cutanée et de l'activité anti-cellulite. Les produits préférés sont le chlorhydrate et le pamoate de metformine. Les pamoates de metformine, phenformine et butformine ont été notamment décrits dans la demande de brevet français n° 2 037 002 comme agents hypoglycémiant à effet retard. Les chlorhydrates sont également des produits connus et décrits dans le Merck Index 1968, 8<sup>e</sup> édition.

L'excipient de la composition selon l'invention peut comporter une ou plusieurs substances choisies parmi l'acide stéarique et ses dérivés, l'acide laurique et ses dérivés, l'acide palmitique et ses dérivés, l'huile de vaseline et les polysaccharides. Parmi les dérivés des acides stéarique, laurique et palmitique on peut notamment mentionner les mono- et distéarates de propylèneglycol, les mono- et distéarates de polyoxyéthylèneglycol, les glycérides des acides stéarique, palmitique et laurique éventuellement condensés avec l'oxyde d'éthylène ou associés avec un ou plusieurs polyoxyéthylèneglycols. Parmi ces dérivés, on préconise l'utilisation des produits commerciaux désignés ci-après :

- Le TEFOSE 1500 (commercialisé par la Sté "Etablissements Gattefossé", 36 Chemin de Genas, 69 - Saint Priest) qui est constitué par un mélange de mono-esters et di-esters stéariques de polyoxyéthylèneglycol ayant un poids moléculaire de 600 environ; ce mélange a une valeur H.L.B. de  $11 \pm 1$ , un indice d'iode inférieur à 3, un indice d'acide inférieur à 6, une acidité libre (acide stéarique) inférieure à 3 %, et, un indice de saponification de 80 - 95;

- Le LABRAFIL M. 2130 CS (commercialisé par la Sté "Etablissements

sements Gattefossé") qui est constitué par des glycérides lauro-palmitostéariques polyoxyéthylénés; il s'agit d'un produit obtenu par alcoolysé d'huile de palme hydrogénée en présence de polyoxyéthylèneglycols de poids moléculaire compris  
 5 entre 200 et 400; ce produit a une densité à 20°C de 0,950 - 0,980, un indice d'acide inférieur à 2, un indice d'iode inférieur à 2 et un indice de saponification de 180 à 210.

Parmi les polysaccharides on préconise l'utilisation des galactomannanes qui sont des polysaccharides neutres non  
 10 réducteurs obtenus par extraction à partir de fruit de Gleditschia triacanthos, et notamment le gel de galactomannanes GTNF 20 commercialisé par la Sté "Etablissements Gattefossé".

De préférence, la composition selon l'invention renferme de 1 à 10 % en poids d'un chlorhydrate ou d'un pamoate  
 15 de metformine, phenphormine, butformine et chlorguanide.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre d'exemples de réalisation nullement limitatifs.

#### EXEMPLE 1

20 On a préparé une composition A selon l'invention comprenant pour 100 g :  
 TEFOSE 1500 ..... 10 g  
 Acide stéarique ..... 1 g  
 Huile de vaseline fluide (CODEX) ..... 8 g  
 25 Gel de Galactomannanes ..... 30 g  
 Chlorhydrate de Metformine ..... 5,33 g  
 Eau désionisée (permutée) ..... 45,67 g

#### EXEMPLE 2

On a préparé des compositions B selon l'invention  
 30 renfermant 1 %, 5 % et respectivement 10 % en poids de chlorhydrate de metformine, de chlorhydrate de phenformine, de chlorhydrate de butformine, de chlorhydrate de chlorguanide, de pamoate de metformine, de pamoate de phenformine, de pamoate de butformine et respectivement de pamoate de chlorguanide  
 35 selon la formulation suivante pour 30 g de crème.

- monodistéarate de propylèneglycol auto-émulsionnable  
 (fabriqué par la Société TESAL) ..... 4 g

- glycérides lauro-palmito-stéariques polyoxyéthylénés (LABRAFIL M.2130 CS) ..... 2 g
- acide stéarique ..... 2 g
- sel de biguanide ... 0,3 g ; 1,5 g ou 3 g
- 5 - eau désionisée q.s.p. .... 30 g

soit au total 24 compositions B (huit sels de biguanides, à raison de 3 dosages par sel de biguanide).

La composition A et les compositions B ont été étudiées en premier lieu chez le lapin, en comparant histolo-  
10 giquement une zone traitée avec une zone non traitée.

- massages quotidiens pendant 10 minutes de la région dorsolombaire droite rasée et biopsiée au préalable à titre de témoin ;
- examens histologiques au bout de trois semaines ;
- 15 - comparaison : dans la région traitée, l'adipocyte a subi une importante réduction de volume ; l'inclusion lipidique est moins importante, la lame cytoplasmique est plus large, le noyau moins aplati, la basale de la cellule adipeuse est plus nette et les fibres de colla-  
20 gène plus denses.

Les essais relatifs à la composition A et aux compositions B ayant montré une action sur le tissu adipeux et une très bonne tolérance, des essais cliniques ont été  
25 entrepris par application d'une composition selon l'invention une à trois fois par jour, la forme de cellulite retenue chez les patientes était la forme latéro-trochantérienne admise par tous les auteurs.

Les essais cliniques ont été effectués sur 2500 patientes selon le protocole suivant :

- 30 - Choix des sujets : exclusivement des femmes normo-pondérales présentant une incontestable culotte de cheval.
- 2000 sujets étaient en période d'activité génitale, 500 femmes étaient ménopausées et présentaient une  
35 cellulite très ancienne.
- Posologie : massage quotidien très doux (faire pénétrer la crème sans rechercher une autre action type

massage), pendant au moins deux mois ; cures continues jusqu'à résolution, puis périodes sans traitement ; reprise thérapeutique en cas de récurrence.

- 5 -- La posologie préférée à trois applications quotidiennes pendant deux mois, puis tous les deux jours pendant un mois ; un traitement d'entretien pour éviter la rechute ; deux fois par semaine, en effet si on arrête le traitement, en deux à quatre mois on revient à l'état initial.

10 Un des critères d'efficacité était l'action sur le volume (mensurations). Les résultats ont été consignés ci-après.

a) Lot de 2000 femmes en période d'activité génitale :

Amélioration des mensurations

- 15 Résultats très bons ..... 70 %  
 Résultats bons ..... 10 %  
 Résultats nuls ..... 5 %  
 Résultats ininterprétables ..... 15 %.

20 Les résultats ininterprétables sont dus au fait que les patientes n'ont pas suivi régulièrement le traitement qui leur avait été préconisé.

b) Lot de 500 femmes ménopausées :

Améliorations des mensurations

- 25 Résultats très bons ..... 50 %  
 Résultats bons ..... 10 %  
 Résultats nuls ..... 30 %  
 Résultats ininterprétables (pour la raison indiquée plus haut) ... 10 %

On a donné ci-après quelques exemples de cas cliniques.

30 1°) Claudine P., 27 ans, 1 m 49, 50 kg.

a) Diagnostic : cellulite

- siège; bitrochanter

: bigenou

- ancienneté : 10 ans

35 - traitements antérieurs : Alphachymotrypsine, Thiomucase suppositoires et crème, résultats discutables et non durables.

b) Traitement

- nombre d'applications quotidiennes : 2 (Composition A)
- durée totale : 30 jours
- interruption : 10 jours
- nombre de cures : 2
- traitement associé : néant

c) Résultats

- Périmètres mesurés

	<u>Avant traitement</u>		<u>Après traitement</u>	
	D	G	D	G
10	bitrochanter : 53	52	49	48
	bigenou : 39	38	34	34

- Tolérance parfaite

d) Conclusions :

15 Résultats spectaculaires et rapides (sujet de petite taille).

2°) Geneviève C., 25 ans, 1 m 65, 57 kg

a) Diagnostic : cellulite

- siège : bitrochanter
- 20 - ancienneté : de toujours
- traitements antérieurs : Thiomucase, ionisation, massages

b) Traitement

- nombre d'applications quotidiennes : 3
- (composition B, chlorhydrate de metformine 10 % en poids)
- 25 - durée : 45 jours
- interruption : 0
- nombre de cures : 1
- traitement associé : régime peu salé

c) périmètres mesurés

	<u>Avant traitement</u>		<u>Après traitement</u>	
	D	G	D	G
30	Bitrochanter : 53,5	53	49	48
	bigenou : 34,5	34	30	30
	- tolérance : parfaite.			

35 d) Conclusions :

Résultats très bons, alors que, avant le traitement, la patiente, par ailleurs harmonieuse, présentait une culotte de

cheval particulièrement inesthétique.

Pas de récédive.

3°) Aline B. 29 ans

a) Diagnostic : cellulite

- 5
- siège : bitrochanter (surtout)
  - ancienneté : 5 ans
  - traitements antérieurs : paraffine, Thiomucase, Alphamucase, massages ; peu de résultats.

b) Traitement

- 10
- nombre d'applications quotidiennes : 3 (composition A)
  - durée : 40 jours
  - interruption : 0
  - nombre de cures : 1
- 15
- traitement associé : néant

c) Résultats

- périmètres mesurés :

		<u>Avant traitement</u>		<u>Après traitement</u>	
		D	G	D	G
20	haut	56	57	53	54
	milieu	52	52	50	50
	genou	37	37	33	33

- tolérance : parfaite.

d) Conclusion :

25 Affinement : disparition des gros genoux inesthétiques.

Résultat esthétique incontestable.



REVENDICATIONS

1°- Composition pour le traitement transcutané de la cellulite, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un sel de biguanide choisi parmi l'ensemble constitué par les chlorhydrates et pamoates de metformine, phenformine, butformine et chlorguanide, en association avec un excipient dermatologique d'administration par voie transcutanée.

2°- Composition selon la Revendication 1, caractérisée en ce qu'elle renferme 1 à 10 % en poids d'au moins un sel de biguanide.

3°- Composition selon l'une quelconque des Revendications 1 et 2, caractérisée en ce qu'elle contient du chlorhydrate de metformine.

4°- Composition selon l'une quelconque des Revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme de crème et en ce que l'excipient d'administration par voie transcutanée contient :

- . 10 % du poids total de la composition d'un mélange de mono-esters et di-esters stéariques de polyoxyéthylèneglycol,
- . 1 % du poids total de la composition d'acide stéarique,
- . 8 % du poids total de la composition d'huile de vaseline,
- et . 30 % du poids total de la composition de gel de galactomannanes.

5°- Composition selon l'une quelconque des Revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme de crème et en ce que l'excipient d'administration par voie transcutanée contient :

- . 13,33 % du poids total de la composition de mono- et de distéarate de propylèneglycol,
- . 6,66 % du poids total de la composition de glycérides lauro-palmito-stéariques polyoxyéthylénés,
- et . 6,66 % du poids total de la composition d'acide stéarique.

THIS PAGE BLANK (USPTO)